



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : C07D 213/73, 213/61, C07C 317/14, A61K 31/44, 31/10	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/05643 (43) Date de publication internationale: 12 février 1998 (12.02.98)
---	----	---

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/01431

(22) Date de dépôt international: 31 juillet 1997 (31.07.97)

(30) Données relatives à la priorité:  
96/09742 1er août 1996 (01.08.96) FR

(60) Brevet ou demande principal(e)

(63) Apparenté(e) par continuation  
US 08/723,449 (CIP)

Déposé(e) le 7 octobre 1996 (07.10.96)

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LABORA-  
TOIRES UPSA [FR/FR]; 304, avenue Docteur Jean Bru,  
F-47000 Agen (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): NICOLAÏ, Eric  
[FR/FR]; 2, rue Marie Levasseur, F-92500 Rueil Malmai-  
son (FR). LAUNAY, Michèle [FR/FR]; 11, rue Diderot,  
F-92500 Rueil Malmaison (FR). POTIN, Dominique  
[FR/FR]; 27, avenue de Dieburg, F-78410 Aubergenville  
(FR). TEULON, Jean-Marie [FR/FR]; 13, avenue Guibert,  
F-78170 La Celle Saint Cloud (FR).(74) Mandataires: HUBERT, Philippe etc.; Cabinet Beau de  
Loménie, 158, rue de l'Université, F-75007 Paris (FR).(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY,  
CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH,  
HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL,  
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT,  
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, KE,  
LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY,  
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH,  
DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,  
SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée

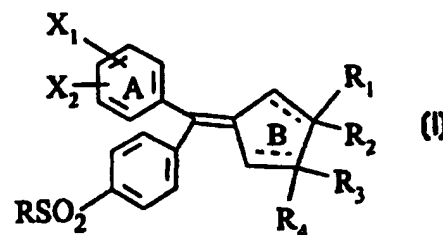
Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: NOVEL CARBOCYCLIC DIARYLMETHYLENE DERIVATIVES, METHODS FOR PREPARING SAME, AND THERA-  
PEUTICAL USES THEREOF(54) Titre: NOUVEAUX DERIVES DIARYLMETHYLENE CARBOCYCLIQUES, LEURS PROCEDES DE PREPARATION ET  
LEURS UTILISATIONS EN THERAPEUTIQUE

(57) Abstract

Carbocyclic diarylmethylene derivatives of formula (I),  
and the therapeutical use thereof, particularly as drugs having  
anti-inflammatory and pain relieving properties, are disclosed.

(57) Abrégé

La présente invention concerne les dérivés diarylméthylène  
carbocycliques de formule (I), et leur utilisation en thérapeutique  
notamment comme médicaments à propriétés anti-inflammatoires et  
antalgiques.

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brsail	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

Nouveaux dérivés diarylméthylène carbocycliques, leurs procédés de  
préparation et leurs utilisations en thérapeutique

La présente invention concerne en tant que produits nouveaux, les dérivés  
diarylméthylène carbocycliques de formule générale (I).

Une des voies de biotransformation de l'acide arachidonique est la voie de  
la cyclooxygénase ; elle permet la transformation de l'acide arachidonique en  
PGG2 puis en PGH2. Des travaux récents sur le clonage et le séquençage de la  
cyclooxygénase ont permis de mettre en évidence chez plusieurs espèces et chez  
l'homme en particulier, deux isoenzymes cyclooxygénase 1 (COX-1) et  
cyclooxygénase 2 (COX-2). La première est une enzyme constitutive, exprimée  
dans la plupart des tissus, alors que la seconde qui est exprimée dans quelques  
tissus comme le cerveau, est inductible dans la plupart des tissus par de nombreux  
produits, en particulier par les cytokines et les médiateurs produits au cours de la  
réaction inflammatoire. Chaque enzyme joue un rôle différent et l'inhibition de  
COX-1 ou de COX-2 va provoquer des conséquences qui ne sont pas identiques .  
L'inhibition de COX-1 provoquera une diminution des prostaglandines participant  
à l'homéostasie ce qui peut entraîner des effets secondaires . L'inhibition de COX-  
2 provoquera une diminution des prostaglandines produites en situation  
d'inflammation. Ainsi l'inhibition sélective de COX-2 permet d'obtenir un agent  
antiinflammatoire bien toléré.

Les composés de l'invention permettent d'obtenir cette inhibition  
sélective. En conséquence, les composés en question présentent un profil  
pharmacologique très intéressant dans la mesure où ils sont doués de propriétés  
anti-inflammatoires et antalgiques tout en étant remarquablement bien tolérés  
notamment au niveau gastrique. Ils seront particulièrement indiqués pour le  
traitement des phénomènes inflammatoires et pour le traitement de la douleur.

On peut citer par exemple, leur utilisation dans le traitement de l'arthrite,  
notamment l'arthrite rhumatoïde, la spondylarthrite, l'arthrite de la goutte,  
l'ostéoarthrite, l'arthrite juvénile, les maladies auto immunes, le lupus

érythémateux. Ils seront également indiqués pour le traitement de l'asthme bronchique, des dysménorrhées, des tendinites, des bursites, des inflammations dermatologiques telles que le psoriasis, l'eczéma, les brûlures, les dermatites. Ils peuvent également être utilisés pour le traitement des inflammations gastro  
5 intestinales, la maladie de Crohn, les gastrites, les colites ulcératives, la prévention du cancer, notamment l'adénocarcinome du colon, la prévention des maladies neurodégénératives, particulièrement la maladie d'Alzheimer, la prévention du Stroke, l'épilepsie et la prévention du travail utérin prématuré.

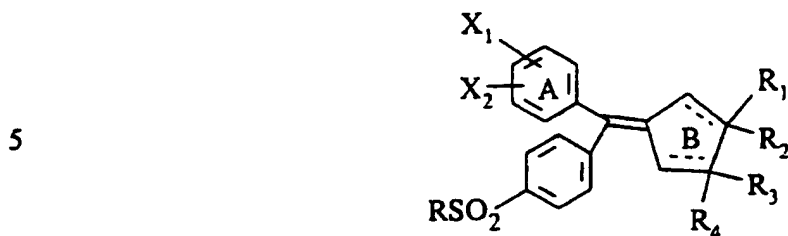
Leurs propriétés antalgiques permettent en outre leur utilisation dans tous  
10 les symptômes douloureux notamment dans le traitement des algies musculaires, articulaires ou nerveuses, des douleurs dentaires, des zones et des migraines, dans le traitement des affections rhumatismales, des douleurs d'origine cancéreuse, mais aussi à titre de traitements complémentaires dans les états infectieux et fébriles.

15 La présente invention concerne également le procédé de préparation des dits produits et leurs applications en thérapeutique.

Certains dérivés de cyclopentène sont décrits dans la littérature comme possédant des propriétés inhibitrices de la cyclooxygénase-2. On peut citer les composés décrits dans les demandes de brevet internationales WO 95/30652 et  
20 WO 95/21817 de Searle, mais ces dérivés sont très éloignés des composés revendiqués par la demanderesse.

En effet, à la différence des composés de l'invention, ces dérivés connus comportent deux groupes aryles directement reliés à deux atomes de carbone adjacents du radical cyclopentène. Ainsi l'originalité des composés de l'invention,  
25 vis à vis de ces composés connus, réside d'une part dans le fait qu'ils portent deux groupes aryles directement reliés à un même atome de carbone et d'autre part dans le fait que ces deux groupes aryles sont reliés à un radical cyclopentane, cyclopentène ou cyclopentadiène par l'intermédiaire d'un groupement méthylidène.

Ces dérivés diarylméthylène carbocycliques sont caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale (I) :



Formule (I)

10 dans laquelle :

le cycle A représente :

- un noyau phényl,
- un noyau pyridyl,

le cycle B représente un cycle à cinq atomes de carbone :

- 15
- saturé,
  - insaturé, dans ce cas  $R_2$  et/ou  $R_4$  sont absents pour respecter les valences de l'atome de carbone,

$X_1$  et  $X_2$  représentent indépendamment

- 20
- l'atome d'hydrogène,
  - un atome d'halogène,
  - un groupement hydroxy,
  - un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
  - un radical trifluorométhyle,
  - un radical O-alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
  - 25 - un radical  $NR_5R_6$ ,

ou encore

$X_1$  et  $X_2$  représentent un groupement méthylènedioxy,

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  représentent indépendamment

- 30
- l'atome d'hydrogène,
  - un atome d'halogène,

- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un radical halogéno alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,  
ou bien  $R_1$   $R_2$  ou  $R_3$   $R_4$ , forment ensemble avec l'atome de carbone auquel  
ils sont attachés un cycle hydrocarboné saturé ayant de 3 à 6 atomes de carbone,

5  $R_5$  et  $R_6$  représentent indépendamment :

- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- l'atome d'hydrogène,

$R$  représente

- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- 10 - un radical halogéno alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un groupement  $NH_2$ .

Dans la description et les revendications, on entend par alkyle inférieur une  
chaîne hydrocarbonée ayant de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée. Un  
radical alkyle inférieur est par exemple un radical méthyle, éthyle, propyle,  
15 isopropyle, butyle, isobutyle, tertibutyle, pentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle.

Par radical halogénoalkyle inférieur, on entend un radical alkyle de 1 à 6  
atomes de carbone dont 1 à 7 atomes d'hydrogène ont été substitués par 1 à 7  
atomes d'halogène. Un radical halogénoalkyle inférieur est par exemple un radical  
trifluorométhyle, un radical 2,2,2-trifluoroéthyle, un radical pentafluoroéthyle, un  
20 radical 2,2-difluoro-3,3,3-trifluoro propyle, un radical heptafluoropropyle, un  
radical chlorométhyle ou bromométhyle.

On entend par halogène un atome de chlore, de brome, d'iode ou de fluor.

Par cycle hydrocarboné saturé ayant de 3 à 6 atomes de carbone, on entend  
désigner cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane ou cyclohexane.

25 Dans les cas où les dérivés de formule (I) précités, présentent des centres  
d'asymétrie et/ou se trouvent sous la forme de dérivés cis ou trans, l'invention  
couvre les racémiques, les mélanges de composés cis et trans mais également les  
produits optiquement actifs, les dérivés cis et les dérivés trans pris  
indépendamment. L'obtention de ces produits purs sera réalisée selon les

méthodes connues de l'homme de l'art, en particulier par chromatographie notamment sur des colonnes chirales lorsqu'il s'agira d'isomères optiques.

Avantageusement, les dérivés conformes à l'invention sont les dérivés de formule (I) précitée dans laquelle :

5 le cycle A représente :

- un noyau phényl,
- un noyau pyridyl,

le cycle B représente un cycle à cinq atomes de carbone

- saturé,
- 10 - insaturé, dans ce cas  $R_2$  et/ou  $R_4$  sont absents pour respecter les valences de l'atome de carbone,

$X_1$  et  $X_2$  représentent indépendamment :

- l'atome d'hydrogène,
- un atome d'halogène,
- 15 - un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un radical O-alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un radical  $NR_5R_6$ ,

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  représentent indépendamment l'atome d'hydrogène,

- $R_5$ ,  $R_6$  représentent indépendamment un radical alkyle inférieur de 1 à 6
- 20 atomes de carbone,

R représente :

- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un groupement  $NH_2$ .

Avantageusement dans le cadre de la présente invention, on utilisera un composé de formule (I) dans laquelle, l'une au moins des conditions suivantes est réalisée :

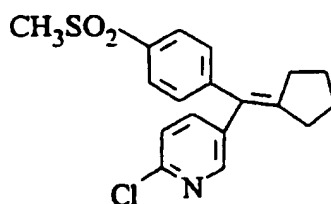
- 25 - le cycle A représente un noyau phényl ou un noyau pyridyl,
- le cycle B représente un cyclopentane ou un cyclopentadiène,
- $X_1$  représente un atome de fluor, un atome de chlore, un radical méthyle, un
- 30 radical méthoxy ou un radical diméthylamino,

- $X_2$  représente un atome d'hydrogène ou un atome de fluor,
- $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  représentent indépendamment l'atome d'hydrogène, ou  $R_1$  et  $R_3$  représentent l'atome d'hydrogène et  $R_2$  et  $R_4$  sont absents,
- $R$  représente un radical méthyle ou un groupement  $NH_2$ .

5 Les composés de l'invention particulièrement préférés sont les dérivés :

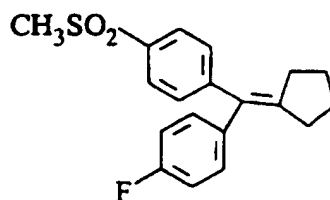
2-chloro-5-[(cyclopentylidène)(4-méthylsulfonylphényl)méthyl]pyridine

10



15

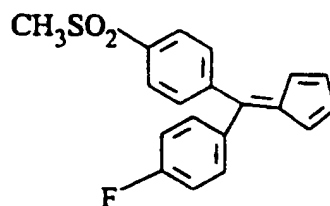
4-[(cyclopentylidène)(4-fluorophényl)méthyl]méthylsulfonylbenzène



20

4-[(cyclopenta-2,4-diénylidène)(4-fluorophényl)méthyl]méthylsulfonylbenzène

25

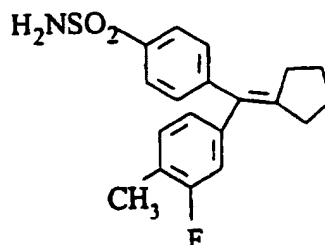


30



4-[(cyclopentylidène)(3-fluoro-4-méthylphényl)-méthyl]benzènesulfonamide

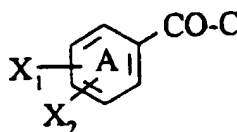
5



Selon l'invention, les composés de formule (I) peuvent être synthétisés de la façon suivante :

10

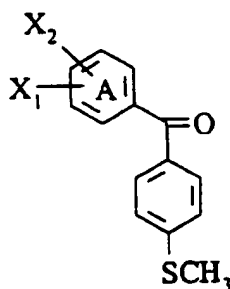
Par une réaction de Friedel et Craft du chlorure d'acide de formule (II)



Formule (II)

15

dans laquelle A, X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> sont définis comme ci-dessus sur le thioanisole, on obtiendra la benzophénone de formule (III)



20

Formule (III)

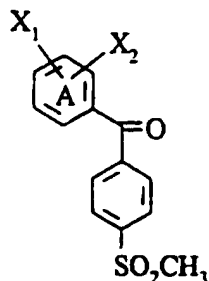
25

dans laquelle A, X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> sont définis comme ci-dessus.

Par traitement de cette benzophénone par un agent oxydant comme par exemple le perborate de sodium, NaBO<sub>2</sub>, on obtiendra le dérivé de formule (IV)

30

5



Formule (IV)

dans laquelle A, X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> sont définis comme ci-dessus.

10

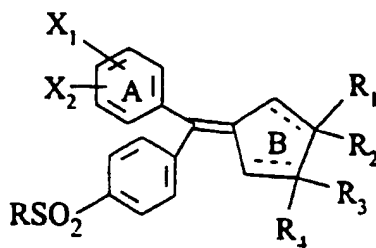
L'action d'une cyclopentanone en présence de lithium et de chlorure de titane TiCl<sub>3</sub>, dans le diméthoxyéthane sur les dérivés de formule (IV) selon la référence :

MM.CID, J.A. SEIJAS, M.C. VILLAVARDE et L. CASTEDO

Tetrahedron 1988, vol. 44, n°19, 6197

conduira aux composés de formule (I) dans laquelle R représente un radical méthyle et B un cyclopentane :

15



20

Formule (I)

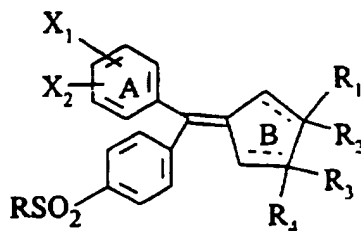
L'action du dérivé lithié d'un cyclopentadiène dans le tétrahydrofurane sur les dérivés de formule (IV) selon la référence :

H. GILMAN et R.D. GORSICH, J. Org. Chem. 1985, 23, 550

25

conduira aux composés de formule (I) dans laquelle R représente un radical méthyle, B un cyclopentadiène et R<sub>2</sub> et R<sub>4</sub> sont absents.

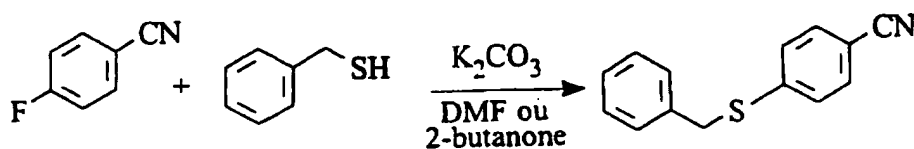
30



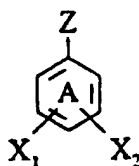
Formule (I)

Pour préparer les composés de formule (I) dans laquelle R est un alkyle inférieur autre que méthyle, on utilisera ces mêmes méthodes en remplaçant le thioanisole par un alkyle thiobenzène dans la préparation de la benzophénone (III).

Une autre voie de préparation des composés de formule (I) consiste à traiter le 4-fluorobenzonitrile par le benzylmercaptan dans le diméthylformamide ou la 2-butanone par exemple en présence de carbonate de potassium pour conduire au 4-benzylthiobenzonitrile, selon le schéma :



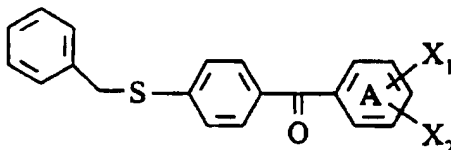
puis à traiter ce dernier par un composé de formule (V)



Formule (V)

dans laquelle  $X_1$  et  $X_2$  sont définis comme ci-dessus et Z représente MgBr lorsque A représente un phényl et Li lorsque A représente une pyridine pour conduire aux composés de formule (VI) :

5



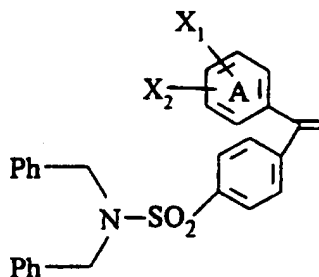
Formule (VI)

dans laquelle  $X_1$ ,  $X_2$  et A sont définis comme ci-dessus.

10

L'oxydation des composés de formule (VI) par le chlore puis le traitement par la dibenzylamine conduira aux composés de formule (VII)

15



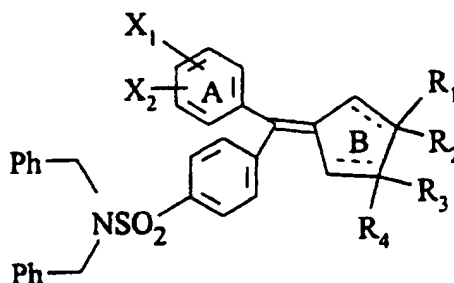
Formule (VII)

20

dans laquelle  $X_1$ ,  $X_2$  et A sont définis comme ci-dessus et Ph représente le noyau phényle.

Comme les composés de formule (IV), les benzophénones de formule (VII) pourront être traitées par une cyclopentanone en présence de lithium et de chlorure de titane ou par le dérivé lithié d'un cyclopentadiène selon les références déjà citées pour conduire aux composés de formule (VIII)

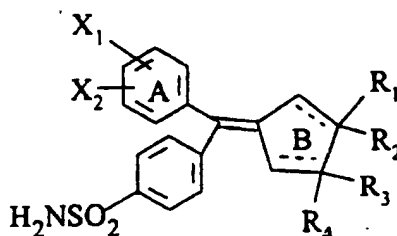
25



Formule (VIII)

dans laquelle. A,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , B et Ph ont la même signification que ci-dessus.

Le traitement des composés de formule (VIII) par l'acide méthane sulfonique ou par l'acide trifluoroacétique au reflux permettra d'obtenir les composés de formule (I) dans laquelle R représente le groupement  $\text{NH}_2$ .



Les composés de formule (I) dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , B et R sont définis comme ci-dessus, A représente un noyau pyridine,  $X_2$  représente l'atome d'hydrogène et  $X_1$  représente un groupement  $\text{NR}_5\text{R}_6$ , dans lequel  $R_5$  et  $R_6$  sont définis comme ci-dessus, peuvent être synthétisés par action d'une amine de formule  $\text{HNR}_5\text{R}_6$  sur les dérivés de formule (I) correspondants, dans laquelle  $X_1$  représente l'atome de chlore ou de brome, à une température comprise entre 80 et 200°C dans un solvant tel qu'un alcool ou un solvant aromatique tel que le toluène ou le xylène par exemple.

Les composés de formule (I) tels que définis ci-dessus sont des inhibiteurs de cyclooxygénase-2 et sont doués d'une très bonne activité anti-inflammatoire et analgésique associée à une excellente tolérance en particulier gastrique.

Ces propriétés justifient leur application en thérapeutique et l'invention a également pour objet, à titre de médicaments, les produits tels que définis par la formule (I) ci-dessus.

5       Ainsi, l'invention couvre également une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) tel que précédemment défini éventuellement incorporé dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.

10       Ces compositions peuvent être administrées par voie buccale, rectale, par voie parentérale, par voie transdermique, par voie oculaire, par voie nasale ou par voie auriculaire.

15       Ces compositions peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme, par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les systèmes transdermiques, les collyres, les aérosols et sprays et les gouttes auriculaires. Elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif, constitué par une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) défini  
20       comme ci-dessus peut y être incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, la polyvidone, les dérivés de la cellulose, le beurre de cacao, les glycérides semi-synthétiques, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les gels de silicone, certains  
25       polymères ou copolymères, les conservateurs, arômes et colorants.

30       L'invention couvre encore une composition pharmaceutique à activité anti-inflammatoire et antalgique permettant notamment de traiter favorablement les phénomènes inflammatoires et la douleur caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) précitée éventuellement incorporé dans un excipient, véhicule ou support

pharmaceutiquement acceptable. Selon un mode de réalisation, on prépare une composition pharmaceutique à activité anti-inflammatoire et antalgique permettant notamment de traiter favorablement les différentes inflammations et la douleur.

5 L'invention couvre également une composition pharmaceutique utile, dans la prévention du cancer, en particulier l'adénocarcinome du colon, la prévention des maladies neurodégénératives particulièrement la maladie d'Alzheimer, la prévention du Stroke, l'épilepsie, la prévention du travail utérin prématuré.

10 Selon une variante de réalisation, on prépare une composition formulée sous forme de gélules ou de comprimés dosés de 1 mg à 1000 mg ou sous forme de préparations injectables dosées de 0,1 mg à 500 mg. On pourra également utiliser des formulations sous forme de suppositoires, pommades, crèmes, gels, des préparations en aérosols, des préparations transdermiques ou des emplâtres.

15 L'invention couvre encore un procédé de traitement thérapeutique des mammifères, caractérisé en ce qu'on administre à ce mammifère une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) telle que précédemment définie. Selon une variante de réalisation de ce procédé de traitement, le composé de formule (I), soit seul, soit en association avec un excipient pharmaceutiquement acceptable, est formulé en gélules ou en  
20 comprimés dosés de 1 mg à 1000 mg pour l'administration par voie orale, ou sous forme de préparations injectables dosées de 0,1 mg à 500 mg ou encore sous forme de suppositoires, pommades, crèmes, gels ou de préparations en aérosols.

Ce procédé permet notamment de traiter favorablement les phénomènes inflammatoires et la douleur.

25 En thérapeutique humaine et animale, les composés de formule (I) peuvent être administrés seuls ou en association avec un excipient physiologiquement acceptable sous forme quelconque, en particulier par voie orale sous forme de gélules ou de comprimés ou par voie parentérale sous forme de soluté injectable. D'autres formes d'administration comme suppositoires, pommades, crèmes, gels  
30 ou des préparations en aérosols peuvent être envisagées.

Comme il ressortira clairement des essais de pharmacologie donnés en fin de description, les composés selon l'invention peuvent être administrés en thérapeutique humaine dans les indications précitées par voie orale sous forme de comprimés ou gélules dosés de 1 mg à 1000 mg ou par voie parentérale sous  
5 forme de préparations injectables dosées de 0,1 mg à 500 mg en une ou plusieurs prises journalières pour un adulte de poids moyen 60 à 70 kg.

En thérapeutique animale la dose journalière utilisable se situe entre 0,1 mg et 100 mg par kg.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention seront mieux compris  
10 à la lecture qui va suivre de quelques exemples nullement limitatifs, mais donnés à titre d'illustration.

15

20

25

30



**Exemple 1 : 4-fluoro-4'-méthylthiobenzophénone**

Formule (III) : A = phényl,  $X_1 = 4\text{-F}$ ,  $X_2 = \text{H}$

5           A une solution de 70 g (0.564 mole) de thioanisole et de 90.2 g  
(0.654 mole) de chlorure de 4-fluorobenzoyl dans 500 ml de dichlorométhane  
sont ajoutés par portion 86.4 g de trichlorure d'aluminium à une température  
comprise entre 0°C et 5°C. Après la fin de l'addition le mélange est ramené à  
température ambiante puis chauffé au reflux pendant 2 heures. Après  
10   refroidissement, le milieu réactionnel est coulé sur un mélange glace / acide  
chlorhydrique dilué et la phase organique est décantée puis séchée sur sulfate de  
magnésium et évaporée sous vide pour donner un résidu qui cristallise dans l'éther  
isopropylique et donne 118 g de 4-fluoro-4'-méthylthiobenzophénone de point de  
fusion 88°C.

15

**Exemple 2 : 4-fluoro-4'-méthylsulfonylbenzophénone**

Formule (IV) : A = phényl,  $X_1 = 4\text{-F}$ ,  $X_2 = \text{H}$

20           A une solution de 90 g (0.380 mole) de 4-fluoro-4'-méthylthio  
benzophénone, préparé à l'exemple 1, dans 800 ml d'acide acétique, chauffée à  
45°C, sont ajoutés par portions 165 g de perborate de sodium trihydraté. Le  
mélange est ensuite agité à 50°C pendant 6 heures puis ramené à température  
ambiante et additionné d'eau. Le précipité obtenu est essoré et lavé à l'eau puis  
25   dissout dans du dichlorométhane. La phase organique ainsi obtenue est séchée sur  
sulfate de magnésium et évaporée sous vide pour donner une huile qui cristallise  
dans l'éther isopropylique et donne 93 g de 4-fluoro-4'-méthylsulfonyl  
benzophénone de point de fusion 136°C.

30

**Exemple 3 : 4-[(cyclopentylidène)(4-fluorophényl)méthyl]méthylsulfonyl benzène**

Formule (I) : A = phényl, B = cyclopentane,  $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$ ,  
R = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = 4-F, X<sub>2</sub> = H

5

A une suspension de 25.4 g (165 mmol) de trichlorure de titane dans 300 ml de 1,2-diméthoxyéthane, sont ajoutés 3.5 g (500 mmol) de lithium. Le mélange est chauffé au reflux pendant 2 heures puis est refroidi à température ambiante.

10

Une solution de 7.5 g (27 mmol) de 4-fluoro-4'-méthylsulfonyl benzophénone, préparée à l'exemple 2 et de 2.25 g (27 mmol) de cyclopentanone dans 80 ml de 1,2-diméthoxyéthane est ajoutée goutte à goutte et le mélange est chauffé au reflux pendant 8 heures. Après refroidissement, le mélange est traité par une solution d'acide chlorhydrique diluée et extrait au t-butylméthyl éther. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous vide pour donner un résidu qui est chromatographié sur gel de silice dans le dichlorométhane.

15

L'huile obtenue cristallise dans un mélange éther isopropylique / pentane pour donner 4 g de 4-[(cyclopentylidène)(4-fluorophényl)méthyl]méthylsulfonyl benzène sous forme de cristaux de point de fusion 84-85°C.

20

**Exemple 4 : 2-chloro-5-(4-méthylthiobenzoyl)pyridine**

Formule (III) : A = 3-pyridyl, X<sub>1</sub> = 6-Cl, X<sub>2</sub> = H

25

Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 1.  
Cristaux de point de fusion 145°C.

30

**Exemple 5 : 2-chloro-5-(4-méthylsulfonylbenzoyl)pyridine**

Formule (IV) : A = 3-pyridyl, X<sub>1</sub> = 6-Cl, X<sub>2</sub> = H

5 Une solution de 34.6 g de 2-chloro-5-(4-méthylthiobenzoyl)pyridine préparée à l'exemple 4 et de 42 g de perborate de sodium trihydraté dans 250 ml d'acide acétique est chauffée 4 heures à 45°C. Les cristaux formés sont essorés à chaud, lavés à l'eau et séchés pour donner 32.6 g de 2-chloro-5-(4-méthylsulfonylbenzoyl)pyridine sous forme de cristaux de point de fusion 170°C.

10

**Exemple 6 : 2-chloro-5-[(cyclopentylidène)(4-méthylsulfonylphényl)méthyl]pyridine**

Formule (I) : A = 3-pyridyl, B = cyclopentane.

15

R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = H, R = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = 6-Cl, X<sub>2</sub> = H

Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 3, à partir du dérivé de l'exemple 5. Purifié par chromatographie sur gel de silice dans un mélange éther isopropylique / acétone (95/5).

20

Cristaux de point de fusion 86-88°C.

**Exemple 7 : (4-benzylthio)benzonitrile**

25 Un mélange de 37.2 g (300 mmol) de benzylmercaptan, 36.3 g (300 mmol) de 4-fluorobenzonitrile et de 42 g de carbonate de potassium dans 700 ml de 2-butanone est chauffé au reflux pendant 7 heures. Le solvant est évaporé sous vide et le résidu est repris à l'eau et à l'éther de pétrole. Les cristaux formés sont essorés, lavés à l'eau puis à l'éther de pétrole pour donner 46 g de (4-benzylthio)benzonitrile sous forme de cristaux de point de fusion 85°C.

30

**Exemple 8 : 3-fluoro-4-méthyl-4'-benzylthiobenzophénone**

Formule (VI) : A = phényl, X<sub>1</sub> = 3-F, X<sub>2</sub> = 4-CH<sub>3</sub>

5           A une suspension de 12.2 g (500 mmol) de magnésium en copeaux recouverts d'éther éthylique anhydre est ajoutée goutte à goutte une solution de 95 g (500 mmol) de 4-bromo-2-fluorotoluène dans 200 ml d'éther éthylique anhydre. Après la fin de l'addition, le mélange est agité 30 minutes à température ambiante puis une solution de 50 g de (4-benzylthio)benzonitrile dans 200 ml de  
10 tétrahydrofurane anhydre est ajoutée goutte à goutte. L'éther éthylique est distillé et le mélange est chauffé au reflux pendant 6 heures. Après refroidissement, le mélange est coulé goutte à goutte sur 600 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 6N et la solution obtenue est chauffée 6 heures au reflux. Après addition d'éther isopropylique, les cristaux formés sont essorés et lavés à l'éthanol puis à l'éther  
15 éthylique pour donner 55,4 g de 3-fluoro-4-méthyl-4'-benzylthiobenzophénone sous forme de cristaux de point de fusion 122°C.

**Exemple 9 : N,N-dibenzyl 4-[3-fluoro-4-méthylbenzoyl]benzènesulfonamide**

20           Formule (VII) : A = phényl, X<sub>1</sub> = 3-F, X<sub>2</sub> = 4-CH<sub>3</sub>

          Dans une solution de 55.4 g (165 mmol) de 3-fluoro-4-méthyl-4'-benzyl thiobenzophénone, préparée à l'exemple 8, dans 300 ml d'acide acétique et 6 ml d'eau, refroidie par un bain de glace est mis à barbotter du chlore jusqu'à  
25 saturation (50 g en 1 heure 30 minutes). Le mélange est ensuite agité à température ambiante pendant 10 heures puis coulé sur de l'eau glacée, les cristaux formés sont essorés pour donner 53.7 g d'un solide blanc de point de fusion 90°C. Le solide est dissous dans 200 ml de 1,2-dichloroéthane et 81 g de N,N-dibenzylamine sont ajoutés. Le mélange est chauffé 1 heure au reflux puis  
30 refroidi à température ambiante. Après addition d'acide chlorhydrique dilué et

d'isopropanol, les cristaux formés sont essorés et la phase organique est décantée, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec sous vide. Le résidu cristallise dans un mélange éther éthylique / éthanol pour donner 53 g de N,N-dibenzyl 4-[3-fluoro-4-méthylbenzoyl]benzènesulfonamide sous forme de cristaux de point de fusion 132°C.

**Exemple 10 : N,N-dibenzyl-4-[(cyclopentylidène)(3-fluoro-4-méthylphényl)méthyl]benzènesulfonamide**

Formule (VIII) : A = phényl, B = cyclopentane,  
 $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$ ,  $R = N(CH_2Ph)_2$ ,  $X_1 = 3-F$ ,  
 $X_2 = 4-CH_3$

Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 3 à partir du dérivé de l'exemple 9. Purifié par chromatographie sur gel de silice dans le toluène. Cristaux de point de fusion 105°C.

**Exemple 11 : 4-[(cyclopentylidène)(3-fluoro-4-méthylphényl)méthyl] benzène sulfonamide**

Formule (I) : A = phényl, B = cyclopentane,  $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$ ,  
 $R = NH_2$ ,  $X_1 = 3-F$ ,  $X_2 = 4-CH_3$

Une solution de 6.5 g de N,N-dibenzyl-4-[(cyclopentylidène)(3-fluoro-4-méthylphényl)méthyl] benzènesulfonamide, préparé à l'exemple 10 dans 50 ml d'acide trifluoroacétique est chauffée 10 heures à 60°C. Le mélange est versé sur de l'eau glacée et extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution de bicarbonate de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice dans un

mélange dichlorométhane / acétone (95/5) pour donner 3 g de 4-[(cyclopentylidène) (3-fluoro-4-méthylphényl)méthyl] benzènesulfonamide sous forme d'une huile semi cristalline.

5      **Exemple 12 : 4-[(cyclopenta-2,4-diénylidène)(4-fluorophényl)méthyl]méthyl sulfonylbenzène**

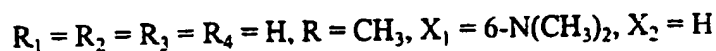
Formule (I) : A = phényl, B = cyclopentadiène,  $R_1 = R_3 = H$ ,  
R = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = 4-F, X<sub>2</sub> = H. R<sub>2</sub> et R<sub>4</sub> sont absents

10

A une solution de 11,1 g (40 mmoles) de 4-fluoro-4'-méthylsulfonyl benzophénone, préparée à l'exemple 2 dans 70 ml de tétrahydrofurane anhydre refroidie à 10°C, on ajoute 3.7 g (50 mmoles) de cyclopentadiényleure de lithium en solution dans 90 ml de tétrahydrofurane anhydre. Le milieu réactionnel est  
15 agité 2 heures à cette température, puis 24 heures à température ambiante. Il est ensuite versé sur de la glace. Après dilution à l'eau, le mélange est extrait au t-butylméthyl éther. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée à froid. Le résidu obtenu est chromatographié sur gel de silice dans le dichlorométhane. L'huile obtenue cristallise dans un mélange éther de pétrole /  
20 t-butylméthyléther pour donner 3.6 g de 4-[(cyclopenta-2,4-diénylidène)(4-fluoro phényl)méthyl]méthylsulfonylbenzène sous forme de cristaux orange de point de fusion 110°C.

25      **Exemple 13 : 2-(diméthylamino)-5-[(cyclopentylidène)(4-méthylsulfonyl phényl)méthyl]pyridine**

Formule (I) : A = 3-pyridyl, B = cyclopentane,



- 5 Dans un autoclave de 125 ml sont placés 4.5 g de 2-chloro-5-  
[(cyclopentylidène)(4-méthylsulfonylphényl)méthyl]pyridine, préparé à l'exemple  
6 et 50 ml d'une solution de diméthylamine à 33 % dans l'éthanol. Le mélange est  
chauffé à 180°C sous pression, pendant 7 heures. Après refroidissement, le solvant  
est évaporé sous vide et le résidu est repris à l'eau puis extrait au dichlorométhane.  
La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, évaporée sous vide.  
10 L'huile obtenue cristallise dans un mélange éther éthylique / éther isopropylique  
pour donner 2.8 g de 2-(diméthylamino)-5-[(cyclopentylidène)(4-  
méthylsulfonylphényl)méthyl]pyridine sous forme de cristaux de point de fusion  
122-123°C.

15 **Exemple 14 : 4-méthoxy-4'-méthylthiobenzophénone**

Formule (III) : A = phényl,  $X_1 = 4-OCH_3$ ,  $X_2 = H$

- 20 Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 1.  
Cristaux de point de fusion 130°C.

**Exemple 15 : 4-méthoxy-4'-méthylsulfonylbenzophénone**

Formule (IV) : A = phényl,  $X_1 = 4-OCH_3$ ,  $X_2 = H$

- 25 Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir du dérivé de  
l'exemple 14.  
Cristaux de point de fusion 203°C.

**Exemple 16 : 4-[(cyclopenta-2,4-dienylidène)(4-méthoxyphényl)méthyl]méthylsulfonylbenzène**

Formule (I) : A = phényl, B = cyclopentadiène,  $R_1 = R_3 = H$ ,

5  $R_2$  et  $R_4$  sont absents,  $X_1 = 4-OCH_3$ ,  $X_2 = H$

Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 12 à partir du dérivé de l'exemple 15.

Cristaux de point de fusion 112-113°C.

10

**Exemple 17 : 4-chloro-4'-méthylthiobenzophénone**

Formule (III) : A = phényl,  $X_1 = 4-Cl$ ,  $X_2 = H$

15 Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 1.

Cristaux de point de fusion 134°C.

**Exemple 18 : 4-chloro-4'-méthylsulfonylbenzophénone**

20 Formule (IV) : A = phényl,  $X_1 = 4-Cl$ ,  $X_2 = H$

Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 2 à partir du dérivé de l'exemple 17.

Cristaux de point de fusion 198°C.

25

**Exemple 19 : 4-[(cyclopenta-2,4-diénylidène)(4-chlorophényl)méthyl]méthylsulfonylbenzène**

Formule (I) : A = phényl, B = cyclopentadiène,  $R_1 = R_3 = H$ ,

30  $R = CH_3$ ,  $X_1 = 4-Cl$ ,  $X_2 = H$ ,  $R_2$  et  $R_4$  sont absents



Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 12, à partir du dérivé de l'exemple 18.

Cristaux de point de fusion 107-108°C.

5

10

15

20

25

30

## PHARMACOLOGIE

5            L'activité anti-inflammatoire des composés des exemples a été évaluée selon la méthode de l'oedème à la carragénine et l'activité antalgique selon la méthode de l'arthrite au kaolin.

### Méthodes

10

#### **Activité anti-inflammatoire :**

          L'activité anti-inflammatoire est évaluée chez le rat par le test de l'oedème à la carragénine. Le produit est administré par voie orale à raison de 2,5 ml/100 g (n = 6 animaux par dose) 2 h 30 après une surcharge hydrique par voie orale  
15    (2,5 ml /100 g). Une heure après l'administration du produit, l'oedème est induit par injection sous-cutanée plantaire d'une solution aqueuse de carragénine à 2 %. Le pourcentage d'inhibition du volume de l'oedème est calculé à 3 heures par mesure du volume de la patte à l'aide d'un pléthysmographe à mercure.

#### **20    Activité analgésique :**

          L'activité analgésique est évaluée chez le rat par le test de l'arthrite au kaolin. Trente minutes après administration intra articulaire d'une suspension aqueuse de kaolin à 10 %, le produit est administré par voie orale à raison de 1 ml/100 g (n = 10 animaux par dose). Le pourcentage d'inhibition de la réponse  
25    douloureuse de l'animal (cotation de la démarche) est calculé 5 h 30 après administration du produit.

30

5

Exemple	Activité anti-inflammatoire % d'inhibition (100 mg/kg)	Activité analgésique % d'inhibition (100 mg/kg)
6	45.8 ± 9.8	55.0 ± 15.7

### Inhibition des activités enzymatiques COX1 et COX2

10

La molécule étudiée est préincubée pendant 10 minutes à 25°C avec 2U de COX1 (enzyme purifiée de vésicules séminales de bélier) ou 1U de COX2 (enzyme purifiée de placenta de mouton). L'acide arachidonique (6  $\mu$ M pour la COX1, 4  $\mu$ M pour la COX2) est ajouté dans le milieu réactionnel et une incubation de 5 minutes à 25°C est réalisée. Au terme de l'incubation, la réaction enzymatique est

15

arrêtée par un ajout de HCl 1N et la PGE2 produite est dosée par EIA.

Les résultats sont exprimés sous forme de pourcentage d'inhibition des activités enzymatiques COX1 et COX2. et correspondent à des moyennes  $\pm$  écarts-types à la moyenne de 4 déterminations.

20

25

Exemple	% d'inhibition de l'activité COX 2		% d'inhibition de l'activité COX 1
	10 <sup>-5</sup> M	10 <sup>-7</sup> M	10 <sup>-5</sup> M
3	66 ± 4	21 ± 4	0 ± 0
6	65 ± 2	18 ± 8	0 ± 0
12	57 ± 3	-	-

30

## TOXICOLOGIE

Les premières études de toxicologie réalisées montrent que les produits des  
5 exemples n'induisent aucun effet délétère après absorption orale chez le rat de  
doses pouvant aller jusqu'à 300 mg/kg.

10

15

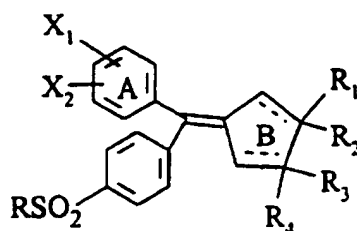
20

25

30

## REVENDICATIONS

1. Dérivés diarylméthylène carbocycliques caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale (I):



Formule (I)

dans laquelle :

le cycle A représente :

- un noyau phényl,
- un noyau pyridine

le cycle B, représente un cycle à cinq atomes de carbone :

- saturé,
- insaturé, dans ce cas R<sub>2</sub> et/ou R<sub>4</sub> sont absents pour respecter les valences de l'atome de carbone,

X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> représentent indépendamment :

- l'atome d'hydrogène,
- un atome d'halogène,
- un groupement hydroxy,
- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un radical trifluorométhyle,
- un radical O-alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un radical NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>,

ou encore

X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> représentent un groupement méthylènedioxy,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent indépendamment :

- l'atome d'hydrogène,
- un atome d'halogène,
- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un radical halogéno alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,

5               ou bien  $R_1R_2$  ou  $R_3R_4$ , forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont attachés un cycle hydrocarboné saturé ayant de 3 à 6 atomes de carbone,

$R_5$  et  $R_6$  représentent indépendamment :

- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- l'atome d'hydrogène,

10               R représente :

- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un radical halogéno alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un groupement  $NH_2$ .

2. Dérivés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que :

15               le cycle A représente :

- un noyau phényl,
- un noyau pyridyl,

le cycle B représente un cycle à cinq atomes de carbone

- saturé,

20               - insaturé, dans ce cas  $R_2$  et/ou  $R_4$  sont absents pour respecter les valences de l'atome de carbone,

$X_1$  et  $X_2$  représentent indépendamment :

- l'atome d'hydrogène,
- un atome d'halogène,
- 25               - un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un radical O-alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un radical  $NR_5R_6$ ,

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  représentent indépendamment l'atome d'hydrogène,

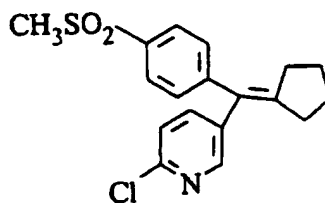
30                $R_5$  et  $R_6$  représentent indépendamment un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,

R représente :

- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un groupement  $\text{NH}_2$ .

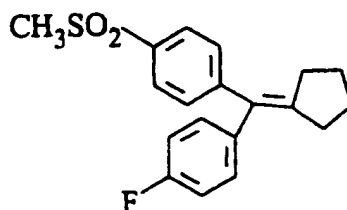
3. Dérivés selon la revendication 1 ou 2 caractérisés en ce que le cycle B  
5 représente le cyclopentane ou le cyclopentadiène.
4. Dérivés selon l'une des revendications 1 à 3 caractérisés en ce que le cycle A  
représente un noyau phényl ou un noyau pyridyl.
5. Dérivés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisés en ce que  
10  $\text{X}_1$  représente un atome de fluor, un atome de chlore, un radical méthyle, un  
radical méthoxy ou un radical diméthylamino.
6. Dérivés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisés en ce que  
 $\text{X}_2$  représente un atome d'hydrogène ou un atome de fluor.
7. Dérivés selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 caractérisés en ce que  
15  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  et  $\text{R}_4$  représentent l'atome d'hydrogène ou  $\text{R}_1$  et  $\text{R}_3$  représentent  
l'atome d'hydrogène et  $\text{R}_2$  et  $\text{R}_4$  sont absents.
8. Dérivés selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 caractérisés en ce que  
R représente un radical méthyle ou un groupement  $\text{NH}_2$ .
9. Dérivés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi les  
dérivés suivants :

- 20 2-chloro-5-[(cyclopentylidène)(4-méthylsulfonylphényl)méthyl]pyridine



25

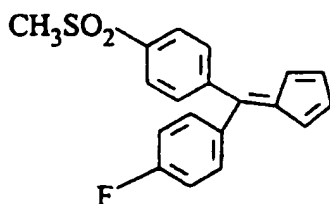
- 4-[(cyclopentylidène)(4-fluorophényl)méthyl]méthylsulfonylbenzène



30

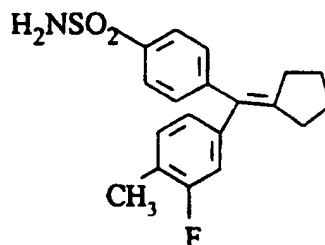
4-[(cyclopenta-2,4-diénylidène)(4-fluorophényl)méthyl]méthylsulfonylbenzène

5



4-[(cyclopentylidène)(3-fluoro-4-méthylphényl)méthyl]benzènesulfonamide

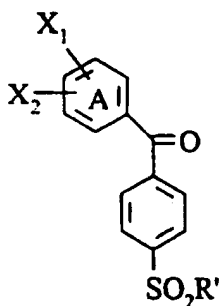
10



10. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 caractérisé en ce qu'il comprend la réaction d'une benzophénone de formule

15

20



dans laquelle A, X<sub>1</sub>, et X<sub>2</sub> sont tels que définis à la revendication 1 et R'

25

représente un alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone ou le groupement N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>, Ph représentant un phényl,

avec :

- soit une cyclopentanone en présence de lithium et de chlorure de titane dans un solvant comme le diméthoxyéthane

30

- soit un dérivé lithié d'un cyclopentadiène ;



les dérivés où R' représente un groupement  $N(CH_2Ph)_2$  étant ensuite traités avec l'acide méthanesulfonique ou l'acide trifluoroacétique pour conduire aux dérivés de formule (I) dans laquelle R représente le groupement  $NH_2$ .

- 5 11. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 9, éventuellement incorporé dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.
- 10 12. Composition pharmaceutique à activité anti-inflammatoire et antalgique, caractérisée en ce qu'elle renferme une quantité pharmaceutiquement efficace d'un composé de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 9, éventuellement incorporé dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.
- 15 13. Composition pharmaceutique utile dans la prévention du cancer en particulier l'adénocarcinome du colon, la prévention des maladies neurodégénératives particulièrement la maladie d'Alzheimer, la prévention du Stroke, l'épilepsie, la prévention du travail utérin prématuré, caractérisée en ce qu'elle renferme une quantité pharmaceutiquement efficace d'un composé de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 9, éventuellement incorporé dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.
- 20 14. Composition pharmaceutique selon la revendication 11, 12 ou 13 caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de gélules, de comprimés dosés de 1 mg à 1000 mg ou sous forme de préparations injectables dosées de 0,1 mg à 500 mg

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No

PCT/FR 97/01431

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D213/73 C07D213/61 C07C317/14 A61K31/44 A61K31/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 95 30652 A (SEARLE & CO ;HUANG HORNG CHIH (US); REITZ DAVID R (US)) 16 November 1995 cited in the application see the whole document ---	1-14
A	WO 95 21817 A (SEARLE & CO ;REITZ DAVID B (US); MANNING ROBERT E (US); HUANG HORN) 17 August 1995 cited in the application see the whole document ---	1-14
A	US 5 344 991 A (REITZ DAVID B ET AL) 6 September 1994 see the whole document ---	1-14
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 November 1997

Date of mailing of the international search report

21. 11. 97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bosma, P

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No

PCT/FR 97/01431

## C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>M.M. CID ET AL.: "New synthesis of Cyproheptadine and related compounds using low valent titanium" TETRAHEDRON, (INCL TETRAHEDRON REPORTS), vol. 44, no. 19, 1988, OXFORD GB, pages 6197-6200, XP002029414 cited in the application see the whole document -----</p>	10

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 97/01431

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9530652 A	16-11-95	AU 2424895 A	29-11-95
		US 5672626 A	30-09-97
		US 5672627 A	30-09-97
		US 5670510 A	23-09-97
-----			
WO 9521817 A	17-08-95	US 5393790 A	28-02-95
		AU 1740895 A	29-08-95
		CA 2182950 A	17-08-95
		EP 0743938 A	27-11-96
		ZA 9501107 A	12-02-96
-----			
US 5344991 A	06-09-94	AU 7365094 A	22-05-95
		CA 2170736 A	04-05-95
		EP 0724566 A	07-08-96
		JP 9504288 T	28-04-97
		WO 9511883 A	04-05-95
		US 5420287 A	30-05-95
-----			

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demar. internationale No

PCT/FR 97/01431

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 C07D213/73 C07D213/61 C07C317/14 A61K31/44 A61K31/10

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D C07C A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 95 30652 A (SEARLE & CO ;HUANG HORNG CHIH (US); REITZ DAVID R (US)) 16 novembre 1995 cité dans la demande voir le document en entier ---	1-14
A	WO 95 21817 A (SEARLE & CO ;REITZ DAVID B (US); MANNING ROBERT E (US); HUANG HORN) 17 août 1995 cité dans la demande voir le document en entier ---	1-14
A	US 5 344 991 A (REITZ DAVID B ET AL) 6 septembre 1994 voir le document en entier ---	1-14
	---	
	-/--	



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

17 novembre 1997

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

21.11.97

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Bosma, P

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema. Internationale No

PCT/FR 97/01431

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>M.M. CID ET AL.: "New synthesis of Cyproheptadine and related compounds using low valent titanium" TETRAHEDRON, (INCL TETRAHEDRON REPORTS), vol. 44, no. 19, 1988, OXFORD GB, pages 6197-6200, XP002029414 cité dans la demande voir le document en entier -----</p>	10

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demar nternationale No

PCT/FR 97/01431

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9530652 A	16-11-95	AU 2424895 A	29-11-95
		US 5672626 A	30-09-97
		US 5672627 A	30-09-97
		US 5670510 A	23-09-97
-----			
WO 9521817 A	17-08-95	US 5393790 A	28-02-95
		AU 1740895 A	29-08-95
		CA 2182950 A	17-08-95
		EP 0743938 A	27-11-96
		ZA 9501107 A	12-02-96
-----			
US 5344991 A	06-09-94	AU 7365094 A	22-05-95
		CA 2170736 A	04-05-95
		EP 0724566 A	07-08-96
		JP 9504288 T	28-04-97
		WO 9511883 A	04-05-95
		US 5420287 A	30-05-95
-----			